

· 维生素与矿物质专栏 ·

维生素矿物质补充剂在防治阿尔茨海默病中的
临床应用：专家共识

中华医学会

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主要症状的中枢神经系统退行性疾病, 占老年性痴呆症的 60% ~ 70%, 临床上以进行性远近记忆力障碍、分析判断能力衰退、情绪改变、行为失常、意识模糊为特征, 并以老年斑 (senile plaque, SP)、神经元纤维缠结、颗粒细胞变性及 β -淀粉样肽 (β -amyloid peptide, A β) 沉淀为主要病理改变。

AD 的病因和危险因素: (1) 目前其病因并不明确, 可能与遗传、病毒感染、炎症、免疫功能紊乱、神经递质障碍、血清维生素 B₁₂ 和叶酸水平等有关。(2) 年龄和性别是 AD 公认的危险因素。(3) 目前许多研究认为: 氧化应激和同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 可能是引起 AD 的一个重要危险因素。(4) 近来研究也发现, AD 与微量元素的代谢失调有密切关系。

目前 AD 尚无特效治疗方法, 但科学的饮食干预可以预防或延迟 AD 的发生和发展。

1 维生素和矿物质与 AD 相关性的流行病学证据及可能机制

1.1 AD 的流行病学

文献报道的 AD 患病率差别较大, 但均显示随年龄增长而升高, 65 岁以上女性一生患 AD 的几率为 12% ~ 19%, 同龄男性的发生几率为 6% ~ 10%。美国 65 岁以上人群现有近 330 万的 AD 患者, 预计到 2050 年患者数将增至 510 万; 欧洲 AD 的年龄标化患病率为 4.4%; 2001 年 Yamada 等报道日本 65 岁以上人群 AD 患病率为 2.1%, 且女性高于男性; 2003 年 Suh 等报道韩国 64 ~ 94 岁老年人 AD 患病率为 4.2%。我国 AD 患病率有增高趋

势。1992 年上海市 55 岁以上、60 岁以上及 65 岁以上 AD 发病率分别为 0.42%、0.56% 和 0.89%。广州 75 岁以上老年人 AD 患病率为 7.49%, 女性患病率约为男性的 5 倍。南京 60 岁以上老年人 AD 患病率为 0.95%, 农村 (1.33%) 高于城市 (0.75%)。2004 年于宝成等研究发现, 我国军队老年人 AD 患病率为 3.29%, 平均发病年龄为 77.4 岁, 且年龄每增加 5 岁, 患病率约升高 1 倍。2005 年北京、上海、西安、成都四个城市的流行病学调查显示: (1) 采用 post hoc 相关校正中文版简易智能状态量表 (Chinese version of Mini-Mental State Examination) 灵敏度后, 年龄 ≥ 65 岁者 AD 的总患病率为 4.8%, 女性 (6.6%) 高于男性 (2.9%)。(2) AD 的患病率随年龄每增加 5 岁, 患病率几乎成倍增长, 55 ~ 64 岁、65 ~ 69 岁、75 ~ 79 岁、85 ~ 89 岁年龄段人群的患病率分别为 0.2%、1.2%、5.7% 和 23.3%。2008 年闫芳等比较北京市某社区近 20 年的 AD 患病率, 结果显示: (1) 2004 年 AD 患者数占老年痴呆的 47.9%, 与 1997 年 (57.9%) 相比有所下降, 但无显著意义。(2) 2004 年 65 岁及以上人群 AD 的患病率为 2.0%, 与 1997 年 (1.9%) 相似。(3) 1986 年、1997 年、2004 年 65 岁及以上中、重度痴呆患病率分别为 1.8%、1.9% 和 2.8%, 但三者比较无显著性差异。

AD 的死亡率: 世界各国报道不一, 国内研究也不多。在发达国家 AD 是第 4 位的死亡原因; 张明圆等对 3 531 名 65 岁以上社区老年人的随访显示, AD 年死亡率为 17.68%; 2005 年洪震等一项随访 40 个月的大样本前瞻性研究显示, 老年痴呆的死亡率是 6.06/1000 人年, 相比非痴呆组, 痴呆组的生存概率急剧降低, AD 导致死亡的相对危险度为 1.71 (95% CI: 1.44 ~ 2.03)。

1.2 维生素和矿物质在 AD 发生、发展中的作用

维生素和矿物质参与各种蛋白质和酶的生成,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2013.02.014

原文出自 “《维生素矿物质补充剂在疾病防治中的临床应用: 专家共识》, 人民卫生出版社, 2009:142-153”

在神经递质的传导及脑功能的发育中起重要作用,营养不良、某些维生素和矿物质缺乏可能是 AD 发生发展的影响因素。

AD 患者血、脑脊液及脑组织中锌的含量均降低,脑组织中硒含量普遍下降,且血清维生素 C、维生素 B₁₂、叶酸、锌水平显著低于同年龄段的健康人群 ($P < 0.01$);与健康老年人相比,AD 患者头发中锌、铁、钙等微量元素的含量均较低;与轻度 AD 患者或正常老年人相比,中重度 AD 患者血清叶黄素和 β -胡萝卜素水平显著降低;另外,AD 患者额叶、颞叶、海马、基底节区的锌含量普遍较同龄老年人脑组织含量降低,且脑中某些部位的锌几乎被耗尽;而早期 AD 患者包括钙、锌、铁、维生素 K、维生素 A 在内的多种维生素和矿物质摄入显著低于同龄正常老年人。

这些维生素和矿物质在 AD 发生、发展中的可能作用机制如下:

β -胡萝卜素:是一种有效的抗氧化剂,有助于清除自由基,淬灭单线态氧和增强细胞间交流。

维生素 C:有效的抗氧化剂,能清除氧化应激过程中产生的自由基和脂质过氧化物,保护生物膜的完整性,其强抗自由基作用可有效地消除急性应激反应状态时自由基对神经细胞的损害,从而具有保护神经细胞的作用。

维生素 E:可以通过多种途径达到防治 AD 的效果:(1)作为强抗氧化剂能有效地对抗自由基脂质过氧化作用,保护神经细胞,抑制 A β 的产生和沉积;(2)可以通过调节与 AD 发病有关的炎症因子影响中枢神经系统和外周的炎症反应,缓和脑中 SP 形成时引起的炎症反应;(3)调节细胞的信号传导,抑制与 AD 相关的信号级联反应;(4)促进海马和皮层中生长抑素神经元的恢复。

叶酸:可以增加对预防 AD 有益的 ω -3 不饱和脂肪酸的浓度,并在脑部维生素 B₁₂、蛋氨酸、L-酪氨酸、乙酰胆碱的代谢中有重要作用,能降低 Hcy 水平。叶酸缺乏与海马神经修复功能受损和增加其对 A β 毒性的敏感性有关。

维生素 B₁₂:维持神经系统的正常功能,与叶酸一起降低 Hcy 水平。

维生素 K:是哺乳动物脑中鞘脂类代谢的必需营养素,在调解脑部磷基转移酶和受体酪氨酸激酶的活性中有重要功能,其缺乏可能参与 AD 的发病机制。

钙:钙离子在神经元膜的兴奋性及基因表达的进程中发挥各种功能,参与神经细胞的发育、分化、损伤、修复和死亡的过程;钙稳态失调是加速 AD 病理变化的关键因素。

镁:作为细胞内主要的阳离子之一,是各种酶反应的辅助因子,能与钾、钙等元素协同维护心肌和防止动脉硬化,从而增强脑的血流量,有利于 AD 防治。

铜:是 Cu-Zn 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的组成部分。

锌:是许多蛋白质、核酸合成酶的成分,在髓鞘形成和脑成熟过程中有重要作用,具有保护生物膜、增强核酸蛋白质和糖代谢、提高机体抗自由基氧化能力,是 Cu-Zn SOD 的组成部分。

锰:能激活单磷酸腺苷,在脑神经递质中起调节作用,是 Mn-SOD 的组成部分。

硒:作为人体必需的微量元素广泛分布于人脑中,发挥抗氧化,清除脂质过氧化物和自由基的作用,其含量降低可阻碍自由基清除,引起自由基对神经细胞的毒性作用,是谷胱甘肽过氧化物酶的组成部分。

2 维生素和矿物质在 AD 防治中的作用

2.1 多种维生素和矿物质与 AD 的发生发展的临床研究

AD 早期就可见氧化应激升高,并随病情的进展而加剧。有证据表明:Hcy 水平超过 14 $\mu\text{mol/L}$,患老年痴呆的危险加倍;血浆 Hcy 每升高 5 $\mu\text{mol/L}$,患 AD 的风险增加 40%。因此,具有抗氧化作用的微量营养素(如维生素 A、维生素 E、维生素 C、 β -胡萝卜素、锌等),以及与 Hcy 代谢密切相关的叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 等 B 族维生素可通过抗氧化或降低 Hcy 对 AD 的发生发展起到一定的防治作用。

2.1.1 维生素

血清维生素 B₁₂ 水平低于正常范围 1/3 者发生 AD 的可能性是其他人的 4 倍,血清叶酸水平较低者发生 AD 的可能性是其他人的 3 倍,增加叶酸摄入能显著降低 AD 的发生危险。

维生素 B₁₂ 或叶酸水平低下(维生素 B₁₂ $\leq 150 \text{ pmol/L}$,叶酸 $\leq 10 \text{ nmol/L}$)者发展为 AD 的危险是维生素 B₁₂ 或叶酸水平较高者的 2 倍,血浆维生素 B₁₂ 水平升高可降低与 Hcy 相关的痴呆或非

痴呆认知功能损害。

增加维生素 C 和维生素 E 的摄入或联合补充维生素 C 和维生素 E 有助于降低 AD 的发生危险。

芝加哥健康与衰老组织研究发现饮食中的维生素 E 含量高 ($>10.4 \text{ mg/d}$) 与含量低 ($<7.0 \text{ mg/d}$) 者相比 AD 发病率降低 70%。

接受维生素 E ($2\,000 \text{ U/d}$) 治疗的 AD 患者住院及死亡等终末事件被推迟, 可延迟病情进展达 4~6 个月。

一项包含 14 000 例女性的研究结果显示: 联合补充维生素 C 和维生素 E 与大脑认知能力的较好的电话测试结果有关, 并且维生素 C 和维生素 E 补充剂使用的持续时间与患者较好的认知能力相关。

大量摄取维生素 C、维生素 E、维生素 B₆、维生素 B₁₂、叶酸及不饱和脂肪酸和鱼类与 AD 低风险相关。

老年人体内 B 族维生素水平不足与认知功能丧失和 AD 的发生有关。

饮食中的烟酸对 AD 和年龄相关的认知功能下降有保护作用。

2.1.2 矿物质

通过食物补锌能显著延缓 AD 患者认知能力的下降。

A β 的沉积会降低脑组织中铜和铁的浓度, 降低过氧化氢、氧化应激和神经元破坏的形成, 提示补充铜和铁可能对 AD 有益。

2.1.3 多种维生素矿物质之间存在协同作用

维生素 C 能使其他抗氧化营养素如维生素 E 再生; 维生素 E 可以减少细胞氧化损伤并调控细胞内钙、镁浓度的平衡; 硒与维生素 E 具有协同抗氧化作用。因此, 联合补充多种维生素和矿物质可能优于单独补充。

2.2 多种维生素和矿物质防治 AD 的临床证据

多种维生素矿物质参与神经系统的发育和 AD 中氧化应激反应的过程, 有助于清除自由基, 防止脂质氧化物和自由基在脑中的沉积。因此, 合理补充维生素矿物质, 尤其是具有抗氧化营养功能的营养素可能有助于预防或延缓 AD 的发生。

一项随机双盲、安慰剂对照研究共入选 96 名 65 岁以上健康、能独立生活的老年男女, 补充组每天补充维生素 A ($400 \mu\text{g}$ 视黄醇当量)、 β -胡萝卜素 (16 mg)、维生素 B₁ (2.2 mg)、维生素 B₂ (1.5 mg)、

烟酸 (16 mg)、维生素 B₆ (3.0 mg)、叶酸 ($400 \mu\text{g}$)、维生素 B₁₂ ($4.0 \mu\text{g}$)、维生素 C (80 mg)、维生素 D ($4.0 \mu\text{g}$)、维生素 E (44 mg)、铁 (16 mg)、锌 (14 mg)、铜 (1.4 mg)、硒 ($20 \mu\text{g}$)、碘 (0.2 mg)、钙 (200 mg)、镁 (100 mg); 安慰剂组每天补充钙 (200 mg) 和镁 (100 mg), 持续时间 12 个月。测定基线及研究结束时人群的血清营养素水平, 主要终点为包括短时和长时记忆、抽象思维、处理问题的能力在内的认知功能和注意力。结果: (1) 共有 86 例受试者完成研究, 研究结束时, 安慰剂组的营养状况无显著变化, 但补充组维生素 A、 β -胡萝卜素、维生素 B₆、维生素 C、铁、锌等营养素缺乏的发生率均显著下降; (2) 补充组除长时记忆外 ($P > 0.1$), 所有认知实验均显著改善 ($P < 0.05$); (3) 血液中一种或多种营养素水平低下者在所有认知实验中表现较差, 个体营养素水平与参加不同认知功能试验无关; (4) 多元回归分析显示, 单一营养素对认知无影响, 但是基线血液营养素水平低下, 并经补充后显著改善者认知功能的改善较基线营养素水平正常或经补充后营养素水平未改善者更大。研究者的结论: 服用适量的多种维生素和矿物质补充剂对认知功能的改善具有临床显著意义, 建议给所有老年人补充研究中类似的维生素矿物质补充剂, 因为这能显著改善认知、生活质量和日常生活能力, 并可能延缓 AD 的进程。

一项横断面和前瞻性研究共入选 5092 例年龄 ≥ 65 岁的老年人, 分别于 1995~1997 年和 1998~2000 年两次调查入选人群老年痴呆和 AD 的患病率, 并在首诊时确定入选人群维生素矿物质补充剂的使用情况, 研究补充抗氧化剂与 AD 发生危险的关系, 其中 4540 例完成试验。结果: 联合补充维生素 E 和维生素 C 可降低 AD 的患病率和发生率, 其校正比值比分别为 0.22 (95% CI, 0.05~0.60) 和 0.36 (95% CI, 0.09~0.99), 且补充维生素 E 或含有维生素 C 的多种维生素矿物质补充剂同样也使 AD 的发生率趋于降低。

鹿特丹的前瞻性研究共入选 5395 例大于 55 岁、无老年痴呆及非惯常行为、可进行可靠的饮食评价者作为观察对象, 分别于 1993~1994 年和 1997~1999 年进行随访复查, 评价饮食中 β -胡萝卜素、类黄酮、维生素 C、维生素 E 摄入量与 AD 的关系, 平均随访 6 年。结果显示: 饮食中富含维生素 C 和维生素 E 与 AD 危险降低相关, 维生素 C 和维

生素 E 每增加 1 个标准差,发病的相对危险度 (relative risk, RR) 分别为 0.82 (95% CI, 0.68 ~ 0.99) 和 0.82 (95% CI, 0.66 ~ 1.00), 这一相关性在现阶段吸烟者中最明显,其 RR 为 0.65 (95% CI, 0.37 ~ 1.14) 和 0.58 (95% CI, 0.30 ~ 1.12), 且与摄入 β -胡萝卜素及类黄酮的相关性亦很明显,其 RR 分别为 0.49 (95% CI, 0.27 ~ 0.92) 和 0.54 (95% CI, 0.31 ~ 0.96)。

一项称为 Kame 项目的前瞻性研究共纳入 1 836 名基线无老年痴呆的日裔美国人,评价果蔬汁摄入是否能降低 AD 的发生危险,平均随访 6.1 年。结果:校正潜在混淆因素后,与每周摄入果蔬汁少于 1 次的老年人相比,每周摄入果蔬汁至少 3 次者或每周摄入 1 ~ 2 次果蔬汁者 AD 的发生危险显著降

低 ($P < 0.01$), 其风险比分别为 0.24 (95% CI, 0.09 ~ 0.61) 和 0.84 (95% CI, 0.31 ~ 2.29)。

3 专家共识

3.1 AD 患者往往存在某些维生素矿物质缺乏和微量元素失衡。

3.2 某些维生素或矿物质缺乏可能引发 AD 的发生和发展。

3.3 补充某些维生素矿物质,尤其是含有抗氧化作用的多种维生素矿物质补充剂,可能降低 AD 的发生危险或延缓其进程。

(收稿日期: 2013-01-26)

维生素矿物质补充剂在防治阿尔茨海默病中的临床应用:专家共识

作者: [中华医学会](#)
作者单位:
刊名: [中华临床营养杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Clinical Nutrition](#)
年, 卷(期): 2013, 21 (2)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zglcyyzz201302014.aspx